

明細書

人工骨に好適な酸化チタンー有機高分子複合体

技術分野

本発明は、支持体としてポリオレフィン、ポリエステルまたはポリアミドを用い、前記支持体表面に直接チタニア溶液処理およびこれに続けて温水または酸を加えた室温～95℃の溶液に浸漬する処理をして、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは哺乳動物の体液中において哺乳動物の骨のアパタイトと同じCa/P原子比のアパタイトの形成能を持つ酸化チタン膜を前記支持体表面に形成した人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料に関する。

背景技術

骨としての強度を有し、擬似体液（SBF）中のアパタイトの形成能の高い、換言すれば、生体活性の高い層の形成になじみがあるエステル基および／または水酸基を含有する有機ポリマー、例えばエチレンービニルアルコール共重合体（以下、EVOH）を用いて、該ポリマーの表面に、SBFからアパタイト層を形成できる無機材料の層を形成した人工骨用の複合材料の研究が盛んに行われている。

この様な中で、基体材料の表面に生体活性の高い層が形成され易くするための研究もされてきた。特に前記生体活性の層の形成に有利な官能性の基を持たない有機ポリマーを使用する場合にはこのような前記生体活性を付与した中間層の形成は必須のものと考えられ

ていた。また前記中間層の形成したものとして、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン [$\text{OCN}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$] (以下、IPTS) およびシリカ溶液を反応させて変性した基板材料が提案され、更に、前記表面に珪酸カルシウム (calcium silicate) 溶液で処理することが提案されていた。

前記技術に対し、M. Uchida, H.-M. Kim, T. Kokubo, S. Fujibayashi, T. Nakamura J. Biomed. Mater. Res., 64A (2003) 164-170. (文献1) には、アナターゼのような特定の構造を持つチタニアゲル中の $\text{Ti}-\text{OH}$ 基が SBF 中において短期間内にアパタイト核の形成を引き起こすことを報告している。前記基材表面を IPTS 処理した上に、更に珪酸カルシウム (calcium silicate) 溶液で処理した試料が SBF 中で 2 日以内でもその表面にアパタイトを形成するが、形成された珪酸カルシウムゲル層は急速に SBF 中に溶解すので試料の表面でのアパタイトの形成を制御するのが困難であったのに対し、チタニアゲルの SBF への溶解度は前記珪酸カルシウムゲル層に比べて格段に小さいから、 $\text{Ti}-\text{OH}$ 基を持つチタニアゲル層は生体活性層として優れていることが報告されている。

また、特開2002-325834号公報 (文献2) 、特に、特許請求の範囲、[0012]、[0013] には、有機ポリマーから実質的になる基材表面にチタニアゲルを形成後、該チタニアゲルを温水あるいは酸水溶液処理することにより哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じ Ca / P 原子比のアパタイトを形成する活性を持つ酸化チタン膜に変性して得られた人工骨用酸化チタン-有機ポリマー複合材料の発明が報告されているが、前記アパタイトを形成する活性を持つ酸化チタン膜を、中間層の形成を要する

ことなく、形成できる基材を構成するポリマーとしては、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有するものを使用することが必須であることを報告している〔013〕。

従って、前記人工骨の複合材料は、基材を構成するポリマーとして前記活性な基を持つものを使用するか、生体活性層の形成を可能にする中間層を形成させる処理をすることを必要とするものであった。

本発明の課題は、人工骨の基材を構成する材料として前記活性基を有さないポリマーを用い、かつ、前記中間層の形成することなく得られた人工骨用の酸化チタンー有機高分子複合体を提供することである。

前記課題を解決すべく、基材ポリマーとして汎用され、または人工骨用として有利な材料である、ポリオレフィン、特にポリエチレン、特に低密度ポリエチレン、ポリエステル、特にポリエチレンテレフタレート、またはナイロン、特に6-ナイロンを用いて、前記中間層の形成を要することなく人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料を得ることができないか、前記基材構成材料から得た試料、生理活性酸化チタン層形成用材料および酸化チタンー有機ポリマー複合材料形成条件などの組み合わせを、多くの試行錯誤により検討した。後に説明する実施例とEVOHを用いた比較例から理解されるように、前記基材ポリマー特定のものを用いた場合に驚くべき結果得られた。すなわち、前記基材構成材料を前記本発明者らが報告した特許文献1に記載の「チタンテトラアルコキシドのアルコール溶液に酸性のアルコールと水からなる溶液を加えて得られた

温度 0 ℃～50 ℃溶液に数秒間～1週間浸漬するチタニア溶液処理を施し前記基材表面にチタニアゲルを形成し、該チタニアゲルを形成した基材を 50 ℃～95 ℃の温水または酸を加えた室温～95 ℃溶液に浸漬処理して」基材表面に形成した酸化チタン層が高い生体活性を持ち、かつ接着テープを用いた剥離試験において、高い耐剥離性を持っていることを確認し、前記課題を解決することができた。

発明の開示

本発明第1は、(1) ポリオレフィン、ポリエステルおよびナイロンからなる群から選択される高分子化合物からなる基材に、チタンテトラアルコキシドのアルコール溶液に酸性のアルコールと水からなる溶液を加えて得られた温度 0 ℃～50 ℃溶液に数秒間～1週間浸漬するチタニア溶液処理を施し前記基材表面にチタニアゲルを形成し、該チタニアゲルを形成した基材を 50 ℃～95 ℃の温水または酸を加えた室温～95 ℃溶液に浸漬処理して、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じ Ca / P 原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性することにより得られる人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料である。好ましくは、(2) チタンテトラアルコキシドがチタン酸トライソプロピルであり、アルコールがエタノールであり、酸が無機酸である前記(1)に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料であり、より好ましくは、(3) ポリオレフィンが低密度ポリエチレンであり、ポリエステルがポリエチレンテレフタレートであり、そしてナイロンが 6-ナイロンである前記(1)または(2)に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複

合材料であり、一層好ましくは、(4)チタニア処理溶液がチタンアルコキシとアルコールの溶液を温度0℃～10℃に保持しながら、特に氷冷水により前記温度に保持しながら酸性のアルコールと水からなる溶液滴下して調製したものであること前記(1)、(2)または(3)に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料である。

本発明の第2は、(5)ポリオレフィン、ポリエステルおよびナイロンからなる群から選択される高分子化合物からなる基材に、チタンテトラアルコキシドのアルコール溶液に酸性のアルコールと水からなる溶液を加えて得られた温度0℃～50℃溶液に数秒～1週間浸漬するチタニア溶液処理を施し前記基材表面にチタニアゲルを形成し、該チタニアゲルを形成した基材を50℃～95℃の温水または酸を加えた室温～95℃溶液に浸漬処理して、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じCa/P原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性し人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料を得、前記複合材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液に浸漬してアパタイトを形成した人工骨用複合体であり、好ましくは、(6)人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がチタンテトラアルコキシドとしてチタン酸テトライソプロピルを、アルコールとしてエタノールをして酸として無機酸を用いて得られたものである前記(5)に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体であり、より好ましくは、(7)人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がポリオレフィンとして低密度ポリエチレンを、ポリエステルとしてポリエチレンテレフタレートをしてナイロンとして6-ナイロン用いて

得られたものである前記（5）または（6）に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体であり、一層好ましくは、（8）人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がチタンテトラアルコキシドとアルコールの溶液を温度0℃～10℃に保持しながら酸性のアルコールと水からなる溶液を滴下して調製したチタニア処理溶液を用いて得られたものである前記（5）、（6）または（7）に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体である。

図面の簡単な説明

第1図は、試料基板の一つの角に白金線（Pt）を融着させた試料（S）をチタニア溶液（T. S）に浸漬し、所定の速度で引き上げ（P. U）して処理する工程を説明するものである。

第2図は、第1図の行程で処理した試料（T. S. S）を温水（W. W. T）処理する工程を説明するものである。

第3図は、実施例1のチタニア溶液処理ー温水処理したポリエチレン（PE）、ポリエステル（PET）、ナイロン6（Nylon 6）及びおよびエチレンービニルアルコール共重合体（EVOH、比較例）基材の試料をSBF浸漬した後のTF-XRD（薄膜X線回折）パターンを示す。○は形成されたアパタイト、◇はアナタース及び／又はブルッカイト構造、●はPE又はEVOH、■はPET又はNylon検出パターンである。

第4図は、実施例1のチタニア溶液処理ー温水処理した試料、およびSBF浸漬後（2日及び7日間）のアパタイト形成特性を示すFE-SEM（電界放出型走査型電子顕微鏡）写真である。

第5図は、実施例1で得られたアパタイト形成試料のスコッチテー

ブ（登録商標）による剥離試験後のF E - S E M（電界放出型走査型電子顕微鏡）写真を示す。

本発明をより詳細に説明する。

A. 基板材料としては、ポリオレフィン、ポリエステルおよびナイロンからなる群から選択される高分子化合物を用いることができる。特に低密度ポリエチレン（住友化学社製）、ポリエチレンテレフタレート（P E T、東洋化成社製）および6-ナイロン（Scientific Polymer Products, Co. Ltd.）を好ましいものとして挙げることができる。人工骨としての有用性を確認するための試料（S）として、 $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ の基板を製造して用いた。

基材としては、ブロック、シート、ファイバー、テープ、フィラメント、糸など色々な構造の物で良く、更に、前記材料を素材として二次加工品、例えば、織物（三次元織物などを含む）、不織布、スラーバーなどとして、補強用人工骨としての特性を改善した形状とすることができます。

B. チタニア膜を形成するためのチタニア処理；
チタニア処理の工程を第1図に示す。

前記A. で調製した試料基板（S）の一つの角に白金線（P t）を融着させた。

チタニア溶液は、 $\text{Ti}(\text{O}_i\text{C}_3\text{H}_7)_4$ （T i P T）と半量の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ を含む0～10℃に保持した溶液に、例えば氷冷により0～10℃に保持する条件下で、残り半量の $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ と HNO_3 と H_2O を含む溶液をゆっくりと滴下することにより調製した。原料比は、 $\text{Ti}(\text{O}_i\text{C}_3\text{H}_7)_4 : \text{H}_2\text{O} : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{HNO}_3 =$

1. 0 : 0. 1 ~ 1 0 : 1 ~ 1 0 0 : 0. 0 1 ~ 1 0 (モル比) である。

調製されたチタニア溶液中に、0 ~ 50 °C、例えば25 °Cで数秒間 ~ 1週間、例えば24時間、前記試料を浸漬した。その後、試料を0. 1 ~ 1 0 c m、例えば2 c m / 分の速度で引き上げた。定温乾燥器(空気中、ヤマト社製、DK-600)、加熱温度30 ~ 150 °Cで、24時間かけて乾燥した。

C. 前記B. で調製したチタニアゲル層にアパタイト形成能を付与する処理；

この処理は、チタニアゲルを温水あるいは酸水溶液処理することによりアナターゼ微結晶中にTi-OH基を有するチタニア膜を形成させるもので、酸濃度pH7以下および/または期間1時間~1ヶ月および/または温度30 °C ~ 120 °C、特に50 °C ~ 95 °Cの温水または酸を加えた室温~95 °C溶液に浸漬処理の条件を好ましいものとして採用し得るものである。すなわち、前記各条件を選択・組み合わせることが重要である。

ここでは無機酸溶液としてHCl水溶液を用いて処理した場合を示した(第2図)。例えば、前記B. の処理をした試料を0. 1 M 塩酸水溶液で80 °Cで8日間浸漬する温水処理をした。

D. チタニア溶液処理、更に温水処理した種々の高分子の表面構造変化を下記の測定機器類を使用して分析した。

1. 電界放出型走査型電子顕微鏡(FE-SEM)；日立製作所社製、製品名S-4700。

2. エネルギー分散型X線分光分析(EDX)；堀場製作所社製、製品名MAX-7000。

3, X線光電子分光器 (XPS: MT-5500, ULVAC-PHI Co. Ltd. 製)

4, 薄膜X線回折計 (TF-XRD: RINT 2500, (株) Rigaku 製)

5, チタニア薄膜の剥離強度測定; 住友3M社製、製品名スコッチテープ (登録商標) による基板表面に形成されたアパタイトの接着強度の測定

E. 模似体液 (SBF) 中への浸漬によるアパタイト形成能の試験;

試料を、pH 7.40 および温度 3.6.5 °C に調整された 30 mL の SBF に、最長 7 間までの種々の期間浸漬する。試料は該溶液から取り出し、超純水により静かに洗浄後、室温にて乾燥する。

アパタイトに対して過飽和な水溶液の一例 (模似体液: SBF、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する。 [T. Kokubo, H. Kusitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J. Biomed. Mater. Res. 24, 721-734 (1996)] を表 1 に示す。

10

表 1

イオン	濃度 / mM	
	擬似体液 pH 7.40	血しょう pH 7.20-7.40
N a ⁺	142	142
K ⁺	5.0	5.0
M g ²⁺	1.5	1.5
C a ²⁺	2.5	2.5
C l ⁻	148.8	103.8
H C O ₃ ⁻	4.2	27.0
H P O ₄ ²⁻	1.0	1.0
S O ₄ ²⁻	0.5	0.5

実施例

以下本発明を実施例によって更に詳細に説明する。これは本発明の有用性を更に明確にすることを意図するものであって、本発明を限定するものではない。

実施例 1

試料の作成；

圧力 90 kgf / cm²、時間 10 分で、それぞれの樹脂の温度、ポリエチレン (P E) では 180 °C、ポリエチレンテレフタレート (P T) では 270 °C、ナイロン 6 (N-6) では 230 °C、比較例のエチレン-ビニルアルコール共重合体 (E V O H) では 210 °C の条件において加圧プレスして有機高分子基板を作製した。

下記の表 2 の原料をチタニア溶液の調製に用いた。

1 1

TiPT (3.8687 g) と半量の C_2H_5OH (2.9 g) を含む溶液を調製し、該溶液を 0 ~ 10 °C に氷冷しながら、該溶液に残りの半量のエタノール (2.9 g)、水 (0.2450 g) および硝酸 (0.0858 g) からなる溶液を加えて加水分解しチタニアゲル溶液を調製した。

25 °C に保持した前記のチタニアゲル溶液 10 g 中に前記プレス成形した各試料を 24 時間浸漬し、チタニア溶液処理をした。前記浸漬後、試料を 2 cm/分の速度で引き上げ、乾燥器中、80 °C で 1 日間乾燥させに前記プレス成形しチタニア溶液処理試料 (S) を作成した。

表 2

チタニア溶液作製時の各成分のモル比

Ti (O ₁ C ₃ H ₇) ₄ (TiPT)	H ₂ O	C ₂ H ₅ OH	NHO ₃
1.0	1.0	9.25	0.1

前記チタニア溶液処理試料 (S) のチタニアゲル層にアパタイト形成能を付与するために、前記チタニア溶液処理試料 (S) を 0.1 M 塩酸水溶液 10 mL に 80 °C で 8 日間浸漬し、アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層形成能を有する酸化チタン層に変性した。

第 3 図に、シランカップリング剤 (SC) 処理することなく、前記チタニアゲル溶液処理及びそれに続く温水処理を施した試料を前記 SBF に 7 日間浸漬した PE、PET、EVOH 及びナイロン-6 の薄膜 X 線回折パターンを示す。PE の場合には、チタニア-温

1 2

水処理によりアナタース及び/又はブルッカイトに帰属されるピークが観察された。SBF浸漬7日後には、いずれの試料においてもアパタイトに帰属されるピークが観察された。

第4図に、SC処理することなく、チタニア溶液及びそれに続く温水処理を施した後、SBFに2日または7日間浸漬されたPE、PET、Nylon6およびEVOHのFE-SEM写真を示す。チタニア温水溶液処理により、薄層が形成されていた。EDX測定によれば、この層はチタンを含んでいた。これより、SC処理を施さなくとも、直接チタニア温水処理することにより、試料表面にチタニア層を形成させることができることが分かる。SBF浸漬2日後には、PE、PET及びNylon6の表面には、ほぼ均一なアパタイト層が形成されていたが、EVOHの表面には、アパタイトは形成されていなかった。SBF浸漬7日後には、EVOH表面にもアパタイトが形成したが、その量はきわめて少なかった。

第5図に、スコッチテープ（登録商標）による引き剥がし試験後の試料表面のFE-SEM写真を示す。PE、PET及びNylon6の場合には、引き剥がし試験によってもアパタイトは剥離しなかったが、EVOHの場合には、アパタイトは基板から剥離した。

産業上の利用可能性

本発の酸化チタンー有機ポリマー複合材料は、基材材料としてポリオレフィン、ポリエステル又はナイロンを用い、本発明者らが開発した、基材表面にチタニアゲルを形成するチタニア溶液による処理、および前記形成されたチタニアゲルに50℃～95℃の温水または酸を加えた室温～95℃溶液での浸漬処理により、前記形成さ

1 3

れたチタニアゲルをアパタイトに対して過飽和な水溶液において、あるいは、哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じ C a / P 原子比のアパタイトを形成する活性を持つ酸化チタン膜に変性することにより、基材表面を S C 処理のような前処理を要することなく、基材表面にアパタイト形成活性を持ち、酸化チタン膜と基材との結合強度が優れた人工骨材料を提供するものであり、産業上の利用可能性を有する。

請 求 の 範 囲

1. ポリオレフィン、ポリエステルおよびナイロンからなる群から選択される高分子化合物からなる基材に、チタンテトラアルコキシドのアルコール溶液に酸性のアルコールと水からなる溶液を加えて得られた温度0℃～50℃溶液に数秒～1週間浸漬するチタニア溶液処理を施し前記基材表面にチタニアゲルを形成し、該チタニアゲルを形成した基材を50℃～95℃の温水または酸を加えた室温～95℃溶液に浸漬処理して、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じCa／P原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性することにより得られる人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
2. チタンテトラアルコキシドがチタン酸トライソプロピルであり、アルコールがエタノールであり、酸が無機酸である請求の範囲1に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
3. ポリオレフィンが低密度ポリエチレンであり、ポリエステルがポリエチレンテレフタレートであり、そしてナイロンが6-ナイロンである請求の範囲1または2に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
4. チタニア処理溶液がチタンテトラアルコキシドとアルコールの溶液を温度0℃～10℃に保持しながら酸性のアルコールと水からなる溶液を滴下して調製したものであること請求の範囲1、2または3に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
5. ポリオレフィン、ポリエステルおよびナイロンからなる群から選択される高分子化合物からなる基材に、チタンテトラアルコキシドのアルコール溶液に酸性のアルコールと水からなる溶液を加えて

15

得られた温度 0 °C ~ 50 °C 溶液に数秒 ~ 1 週間浸漬するチタニア溶液処理を施し前記基材表面にチタニアゲルを形成し、該チタニアゲルを形成した基材を 50 °C ~ 95 °C の温水または酸を加えた室温 ~ 95 °C 溶液に浸漬処理して、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じ Ca / P 原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性し人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料を得、前記複合材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液に浸漬してアパタイトを形成した人工骨用複合体。

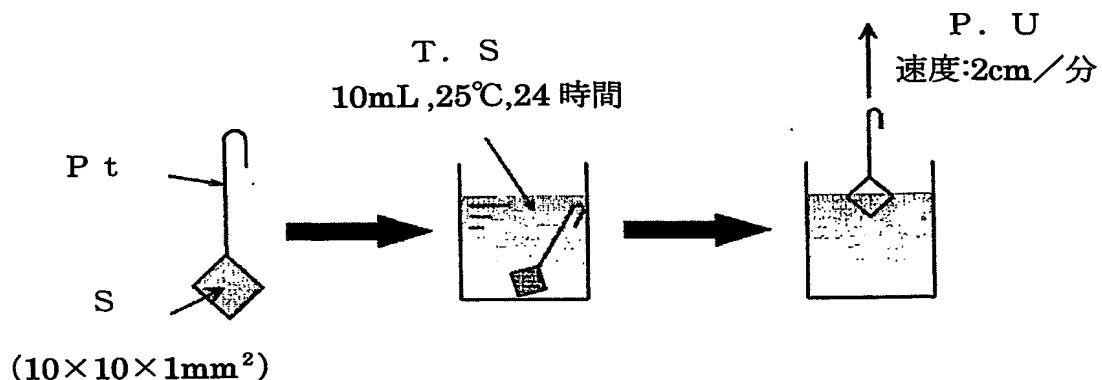
6. 人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がチタンテトラアルコキシドとしてチタン酸テトライソプロピルを、アルコールとしてエタノールをそして酸として無機酸を用いて得られたものである請求の範囲 5 に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体。

7. 人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がポリオレフィンとして低密度ポリエチレンを、ポリエステルとしてポリエチレンテレフタレートをそしてナイロンとして 6-ナイロン用いて得られたものである請求の範囲 5 または 6 に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体。

8. 人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料がチタンテトラアルコキシドとアルコールの溶液を温度 0 °C ~ 10 °C に保持しながら酸性のアルコールと水からなる溶液を滴下して調製したチタニア処理溶液を用いて得られたものである請求の範囲 5 、 6 または 7 に記載のアパタイトを形成した人工骨用複合体。

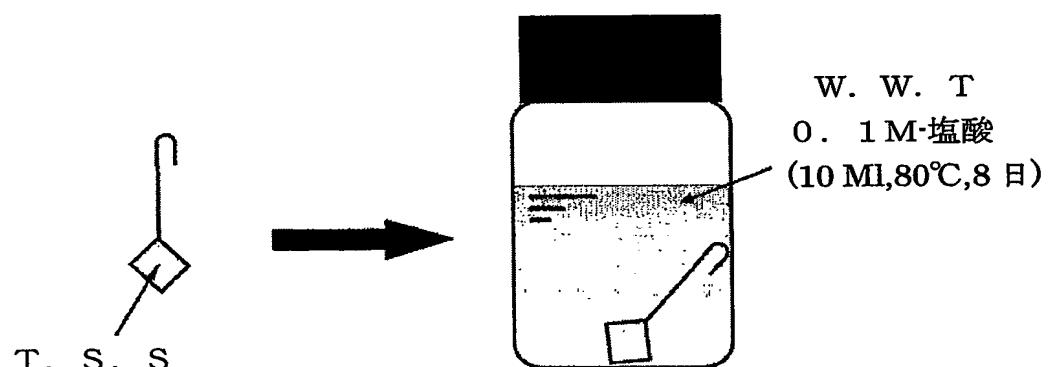
1 / 4

第1図



試料のチタニア溶液処理

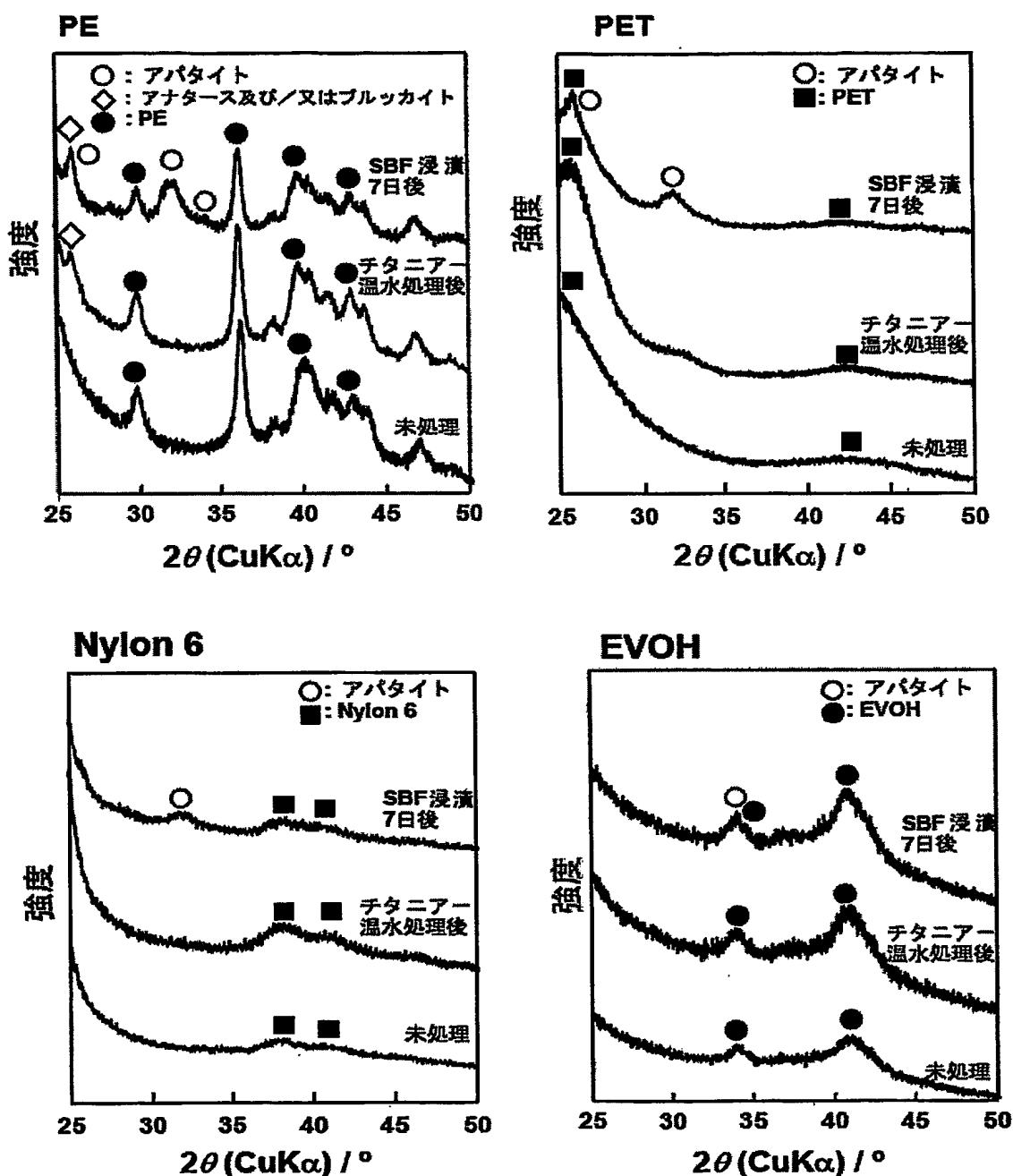
第2図



試料の温水処理

2 / 4

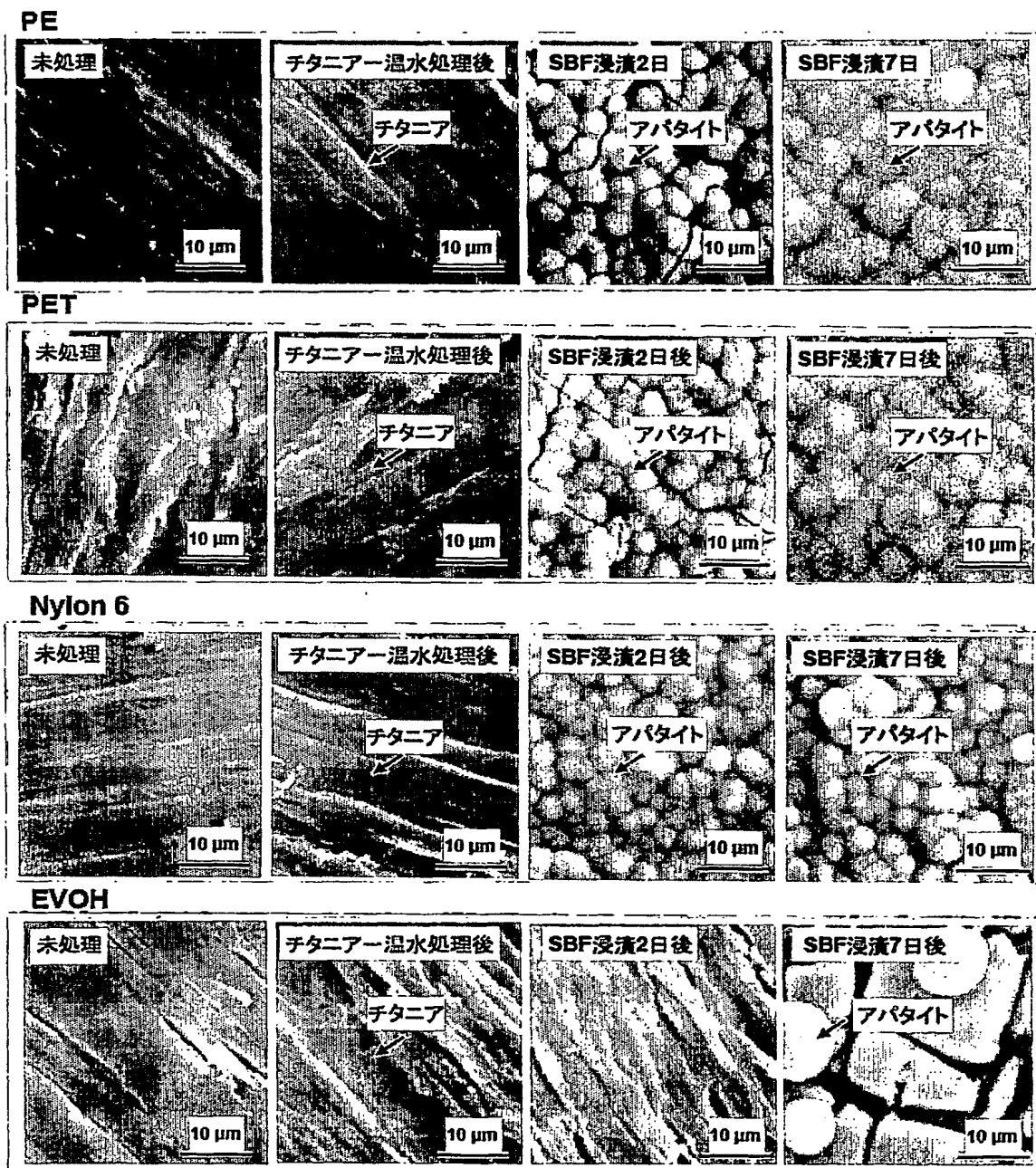
第3図



チタニア-温水処理した後、SBFに7日間浸漬した PE、PET、EVOH、及びNylon 6 の薄膜X線回折パターン

3 / 4

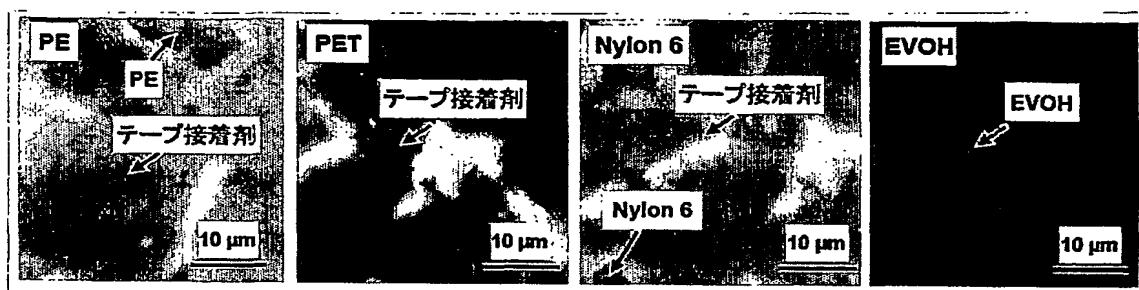
第4図



チタニアー温水処理後、SBFに7日間浸漬したPE、
PET、Nylon 6、及びEVOHのFE-SEM写真

4 / 4

第5図



Scotch (登録商標) tapeを用いた引き剥がし試験後の
試料表面のF E - S E M写真 (シランカップリング無し)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-325834 A (Japan Science and Technology Corp.), 12 November, 2002 (12.11.02), Full text & WO 02/89864 A & JP 2002-325833 A	1-8
Y	JP 2002-248163 A (Japan Science and Technology Corp.), 03 September, 2002 (03.09.02), Full text (Family: none)	1-8
Y	JP 2002-272835 A (Naoshi OZAWA), 24 September, 2002 (24.09.02), Full text (Family: none)	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 03 June, 2004 (03.06.04)	Date of mailing of the international search report 22 June, 2004 (22.06.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C1' A61L 27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C1' A61L 27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-325834 A (科学技術振興事業団) 2002.11.12, 全文 &WO 02/89864 A &JP 2002-325833	1-8
Y	JP 2002-248163 A (科学技術振興事業団) 2002.09.03, 全文 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 2002-272835 A (小澤尚志) 2002.09.24, 全文 (ファミリーなし)	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.06.2004

国際調査報告の発送日

22.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

八原 由美子

4C 9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.